



(9) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 480 172 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **91114887.2**

(51) Int. Cl. 5: **A61K 7/16**

(22) Anmeldetag: **04.09.91**

(30) Priorität: **09.10.90 DE 4031953
22.04.91 DE 4113044**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.04.92 Patentblatt 92/16

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **Degussa Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9
W-6000 Frankfurt am Main 1(DE)**
Anmelder: **THE CHEMICAL PHARMACEUTICAL
RESEARCH INSTITUTE (NIHFI)
1a, Climent Okhridski Blvd.
Sofia 1156(BG)**

(72) Erfinder: **Again, Ivan, Prof.
Hubeha 84
Sofia 1156(BG)**
Erfinder: **Boyanova, Vera, Prof.
Anjel Kocev 15
Sofia 1156(BG)**
Erfinder: **Otto, Karin, Dr.
Corniceliusstrasse 4a
W-6450 Hanau 1(DE)**
Erfinder: **Neumüller, Matthias
Lindenstrasse 18
W-6467 Hasselroth 1(DE)**
Erfinder: **Dippmann, Harald
Gleiwitzer Strasse 15
W-6450 Hanau 9(DE)**

(74) Vertreter: **Weber, Wolfgang
Degussa AG Fachbereich Patente
Rodenbacher Chaussee 4 Postfach 1345
W-6450 Hanau(DE)**

(54) **Zahnpflegemittel.**

(57) Das Zahnpflegemittel besteht aus den üblichen bekannten Bestandteilen eines Zahnpflegemittels und enthält anstelle von üblichen bekannten Putzkörpern als Abrasivkomponente Cellulosepulver.

EP 0 480 172 A1

EP 0 480 172 A1

Die Erfindung betrifft ein Zahnpflegemittel zur Entfernung des Zahnbelages, welches als aktiv-prophylaktisches, hygiene-kosmetisches und heilendes Präparat bei der alltäglichen Benutzung und in der stomatologischen Praxis Anwendung findet.

Es ist bekannt, daß Cellulosepulver mit einer Partikelgröße von 1 bis 350 Mikrometer für ein direktes

5 Tablettieren von Arzneiformen eingesetzt werden kann. Dabei werden zusätzliche Hilfsmaßnahmen, sowie die Benutzung von zusätzlichen Hilfsstoffen auf Grund der spezifischen rheologischen Parametern der pulverförmigen Zellulose eingespart.

Bei der Herstellung von Hygiene- und Prophylaxemitteln der Mundhöhle, wie es die alltäglich gebrauchten Zahnpflegemittel mit unterschiedlichem aktiv-prophylaktischem und kosmetischem Effekt sind, ist die

10 Auswahl von passenden Agentien, die effektiv den Zahnbelag beseitigen, von wesentlicher Bedeutung.

Zu diesem Zweck werden bekannterweise Putzkörper wie : Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat-dihydrat, u. a. benutzt, welche, obwohl sie dank ihrer mechanischen Einwirkung den Belag auf den Zähnen beseitigen, gleichzeitig zu einem unterschiedlichen Grad den harten Zahnschmelz beschädigen.

Es ist bekannt, mikrokristalline Zellulose, wie zum Beispiel AVICEL PH 105, als Abrasivkomponente in

15 Zahnpasten einzusetzen (FR-A 2 625 676).

Aufgabe der Erfindung ist die Verwendung eines effektiven, belagreinigenden Agens in für die Mundhöhle bestimmten Mitteln, welche keine unerwünschten Nebenwirkungen auf den harten Zahnschmelz hervorrufen und den normalen physiologischen Zustand der Mundhöhle erhalten.

Gegenstand der Erfindung ist ein Zahnpflegemittel, bestehend aus den üblichen bekannten Bestandtei-

20 len eines Zahnpflegemittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es anstelle von bekannten Abrasivkomponenten als Putzkörper Cellulosepulver enthält.

Das Cellulosepulver kann eine Teilchengröße von 1 bis 300 Mikrometer, vorzugsweise von 35 bis 160 Mikrometer, aufweisen und in dem Zahnpflegemittel in einer Menge von 1 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise von 10 bis 20 Gew.-%, enthalten sein.

25 In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann man mikrofeine pulverförmige Zellulose als alleinigen Putzkörper einsetzen.

Weitere zusätzliche Wirkstoffe, die Plaque entfernend oder Plaque verhindernd, beziehungsweise entzündungshemmend sind, können entfallen.

Bevorzugt kann man ein Cellulosepulver, das unter den Namen ELCEMA® P 050 und P 100 im Handel

30 ist und die folgenden physikalisch-chemischen Parameter aufweist, verwenden:

Native, hochprozentige α -Cellulose, aus 1,4- β -glykosidisch verknüpften D-Glukosemolekülen, wobei n = vorwiegend um 500 und darüber liegt. Feines, weisses Pulver ohne Geschmack und Geruch

unlöslich in Wasser

unlöslich in verdünnten Säuren

35 Quellung in verdünnten Laugen

unlöslich in organischen Lösungsmitteln

	ELCEMA®-Typ	P 100	P 050
40	Struktur	Pulver	Pulver
	Teilchengröße in Mikron ca.	50 - 150	40 - 70
	Schüttgewicht bei Absackung g/l	ca. 220	ca. 230
	pH-Wert	5,0 - 7,5	5,0-7,5
	Brechungsindex	1,55	1,55
45	Dichte g/cm ³	ca. 1,5	ca. 1,5

EP 0 480 172 A1

5	Trocknungsverlust 2 h/105 °C	< 6 %
	Glührückstand 2 h/850 °C	< 0,3 %
	wasserlösliche Bestandteile	< 1,0 %
	ätherlösliche Bestandteile	< 0,15 %
	Calcium-Ionen	< 0,05 %
	Chlorid-Ionen	< 0,05 %
	Sulfat-Ionen	< 0,05 %
	Schwermetall-Ionen als Pb	< 10 ppm
10	Zn	< 2 ppm
	As	< 1 ppm
	Cr	< 1 ppm
	Fe	< 10 ppm
	Cu	< 1 ppm

15

Identitätsnachweis

Die Substanz löst sich langsam in ammoniakalischer Kupferoxidlösung. Mit Jodlösung tritt in wässriger 20 Dispersion keine Violett- oder Blaufärbung auf.

Das erfindungsgemäß einsetzbare Cellulosepulver wird in dem Deutschen Arzneibuch 9. Ausgabe 1986 (DAB9) auf Seite 621, in der USP XXII NF XVII (The United States Pharmacopeia, The National Formulary 1990, Seite 1916 sowie in der European Pharmacopoeia 2nd Edition Part. II Eighth Fascicule 1984, Seite 315 beschrieben.

Bei den durchgeführten Untersuchungen an erfindungsgemäßen Zahnpflegemitteln mit Cellulosepulver, das eine Größe der Partikel von 1 bis 350 Mikrometer aufweist, wird festgestellt, daß sie bei der Verwendung in Mengen von 1 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 20 Gewichtsprozent in verschiedenen Zusammensetzungen von Zahnpflegemitteln, effektiv den Zahnbefall beseitigt, dessen Neubildung verhindert und entzündungshemmend in der Mundhöhle wirkt. Zudem besteht Verträglichkeit mit allen biologisch 30 aktiven Komponenten wie: Fluorid-Ionen, Zinkionen, Chemietherapeutika, Enzymen, Komponenten von natürlicher Herkunft, welche gegebenenfalls zusätzlich zwecks höherer Inhibition der Entwicklung des Zahnbefalles verwendet werden und ebenfalls eine entzündungshemmende Wirkung aufweisen können.

Das Cellulosepulver ist chemisch inert und gleichzeitig physiologisch verträglich. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung in Zahnpflegerezepturen, deren Inhaltsstoffe mit bekannten Putzkörpern 35 unverträglich sind. Es ist zum Beispiel bekannt, daß Fluorverbindungen ihre Wirkung nur für eine begrenzte Zeitspanne neben bekannten Putzkörpern wie Calciumcarbonat, Di-Calciumphosphat-di-hydrat u. a. behalten. Bei der Kombination des Cellulosepulvers mit Zahnpflegemitteln, die Fluorionen enthalten, werden Zahnpflegemittel formuliert, die die Aktivität des Fluors auf eine unbegrenzte Zeitspanne, mindestens jedoch 18 Monate, erhalten. Dies ermöglicht die Produktion von Zahnpflegemitteln ohne Berücksichtigung 40 der bisher notwendigen Beschränkungen in der Lagerfähigkeit.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann das Cellulosepulver in fluorhaltigen Zahnpflegemitteln eingesetzt werden.

Beispiele:

45

50

55

EP 0 480 172 A1

Beispiel 1	
	Gew.-%
5	ELCEMA® P 100 10,0
	Glyzerin 20,0
	Aerosil® 200 1,0
	Blanose 1,5
	Süßstoff 1,0
10	Konservierungsmittel 0,5
	Aromastoff 1,0
	Schaummittel 1,0
	Wasser bis 100

15

Beispiel 2	
	Gew.-%
20	ELCEMA® P 100 20,0
	Glyzerin 10,0
	Aerosil® 200 1,0
	Blanose 1,5
	Süßstoff 1,0
25	Konservierungsmittel 0,5
	Aromastoff 1,0
	Schaummittel 1,5
	Wasser bis 100

30

Beispiel 3	
	Gew.-%
35	ELCEMA® P 050 15,0
	Glyzerin 20,0
	Aerosil® 200 3,0
	Blanose 1,5
	Konservierungsmittel 0,5
40	Aromastoff 1,0
	Süßstoff 1,0
	Schaummittel 1,5
	Wasser bis 100

45 Die in den Beispielen eingesetzten Stoffe können wie folgt charakterisiert werden:

Aerosil® 200 ist eine pyrogen hergestellte Kieselsäure mit einer BET-Oberfläche von $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$.

Blanose ist eine Natrium-carboxymethylcellulose, die als Bindemittel eingesetzt wird.

Süßstoff ist Saccharin

50 Konservierungsmittel ist Nipagin und Nipasol, die zusammen 0,1 Gew.-% ausmachen oder Natriumbenzoicum (0,5 Gew.-%).

Aromastoff ist Pfefferminzöl

Schaummittel ist Natriumlaurylsulfat

55 ELCEMA® P 100 oder P 050 ist eine native, hochprozentige α -Cellulose, aus 1,4- β -glykosidisch verknüpften D-Glukosemolekülen, wobei $n =$ vorwiegend um 500 und darüber liegt.

Feines, weisses Pulver ohne Geschmack und Geruch

unlöslich in Wasser

EP 0 480 172 A1

unlöslich in verdünnten Säuren
 Quellung in verdünnten Laugen
 unlöslich in organischen Lösungsmitteln

5

ELCEMA®-Typ	P 100	P 050
Struktur	Pulver	Pulver
Teilchengröße in Mikron ca.	50-150	40 - 70
Schüttgewicht bei Absackung g/l	ca. 220	ca. 230
pH-Wert	5,0-7,5	5,0-7,5
Brechungsindex	1,55	1,55
Dichte g/cm ³	ca. 1,5	ca. 1,5

10

15

20

25

30

Trocknungsverlust 2 h/105 °C	< 6 %
Glührückstand 2 h/850 °C	< 0,3 %
wasserlösliche Bestandteile	< 1,0 %
ätherlösliche Bestandteile	< 0,15 %
Calcium-Ionen	< 0,05 %
Chlorid-Ionen	< 0,05 %
Sulfat-Ionen	< 0,05 %
Schwermetall-Ionen als Pb	< 10 ppm
Zn	< 2 ppm
As	< 1 ppm
Cr	< 1 ppm
Fe	< 10 ppm
Cu	< 1 ppm

Identitätsnachweis

Die Substanz löst sich langsam in ammoniakalischer Kupferoxidlösung. Mit Jodlösung tritt in wässriger Dispersion keine Violett- oder Blaufärbung auf.

Zur Prüfung der chemischen Reinheit von ELCEMA® können die Prüfmethoden folgender Pharmakopöen angewendet werden;

Deutsches Arzneibuch 9. Ausgabe 1986 (DAB9), Seite 621 USP XXII NF XVII (The United States Pharmacopeia, The National Formulary) 1990, Seite 1916.

European Pharmacopoeia 2nd Edition Part. II Eight Fascicule 1984, Seite 315.

Bei der klinischen Untersuchung des Zahnpflegemittels werden die folgenden Wirksamkeiten untersucht:

Plaque-Entfernung, Plaque-Verhinderung und Entzündungshemmung.

Die Untersuchung wird an 40 Personen im Alter zwischen 25 und 35 Jahren durchgeführt. Diese Personen sind körperlich gesund, ohne Gesichts- und Kieferdeformation, ohne Karies, ohne Plomben auf den Zähnen, die untersucht werden, und mit gering ausgeprägter katarrhatischen Zahnfleischentzündung. Eine vorläufige hygienische Vorbereitung wird durch eine Entfernung von Plaque und Zahnstein durchgeführt. Die Untersuchung beginnt drei Tage nach dieser Vorbehandlung und 12 Stunden nach dem letzten Bürsten der Zähne. Die folgenden Werte werden bestimmt:

OHI-S nach Green und Vermillion

PMA nach Massler und Schour

die Zahl der gewanderten Leucocyten, die abgeschuppten Epithalzellen, die Erythrocyten in der Mundflüssigkeit nach Jasinovski.

Die Kontrolle des Bürstens erfolgt nach den Instruktionen gemäß "Methoden für die klinische Studie von Zahnpasten" Moskau-Sofia 1980.

Die Untersuchung wird begonnen mit der Registrierung des Plaque-Index PL und dem Entzündungsin- dex GI.

Die Plaque-Entfernung und die Plaque-Verhinderung wird nach der folgenden Methode gemessen:

EP 0 480 172 A1

Die Test- und Kontrollgruppen putzen regelmässig die Zähne im Verlaufe von 4 Wochen mit Zahnpasta unter Verwendung von neuen Zahnbürsten. Die Zähne werden zweimal am Tage jeweils drei Minuten lang unter Aufsicht geputzt. Das abendliche Bürsten wird auf alle Zahnoberflächen mit intensiven horizontalen, vertikalen und kreisenden Bewegungen durchgeführt.

5 In jedem der 2 Abschnitte werden 10 bis 12 Bürsten benutzt:

	<u>876</u>	<u>54</u>	<u>321</u>	<u>123</u>	<u>45</u>	<u>678</u>
10	—	—	—	—	—	—
	<u>876</u>	<u>54</u>	<u>321</u>	<u>123</u>	<u>45</u>	<u>678</u>

Die Registrierung des Plaque Indexes wird zu Beginn des Tests (diagnosticalindex) an einem Zahn durchgeführt, der für eine Nacht nicht gebürstet wird, und am Ende einer jeden Woche. Die Plaque wird 15 durch Lutschen einer Standard Farbtablette bis zur völligen Auflösung gefärbt. Der Plaque Index wird nach der Methode von Green Vermillion (einfacher Index) bestimmt.

Der Plaquebelag der Vestibularoberflächen von

20 6 16
1

wird ebenso wie der Belag der Zwischenräume sowie der Belag der auf der Zungenseite liegenden Oberflächen von

25 6 6

Wert:

30 - 0 - keine Plaque festgestellt
- 1 - Plaque auf 1/3 der Zahnoberfläche
- 2 - Plaque auf 2/3 der Zahnoberfläche
- 3 - Plaque auf der vollständigen Zahnoberfläche

Die Plaque wird nach 1 bis 4 Wochen bestimmt in Prozent zu dem ursprünglichen Zustand.

35 Der Grad der Entzündung wird am 20 Testpersonen, die bei der Plaqueuntersuchung teilnehmen und eine leicht ausgeprägte, chronische Zahnfleischentzündung aufweisen, durchgeführt.

Es wird der PMA-Index am Anfang und nach 1 bis 4 Wochen bestimmt. Das Zahnfleisch wird mit J₂-KJ-Lösung nach der Methode von Svrakov-Pissarev behandelt und die Entzündung um

40 616
616

entsprechend der folgenden Werte festgestellt:

45 - 0 - keine Entzündung beobachtet
- 1 - Zahnfleischpapilla entzündet

Der PMA-Index wird nach 1 bis 4 Wochen in Prozent auf den Ausgangszustand bezogen.

Die für das erfindungsgemäße Zahnpflegemittel ermittelten Werte werden mit den parallel festgestellten Werten von bekannten Zahnpflegemitteln verglichen. Dabei werden die folgenden Ergebnisse erzielt:

50

55

Zahnpflegemittel mit Putzkörper	Plaqueentfernung	Plaqueverhinderung	Entzündungshemmender Effekt in der Mundhöhle
1. Calcium carbonat	32,38 %	11,03 %	5 - 10 %
2. Dicalcium phosphat dihydrat (Benckiser-Hoechst)	42,13 %	10,18 %	5 - 10 %
3. Gefällte Kieselsäure (Sident® 9, Degussa)	38,52 %	10,15 %	5 - 10 %
4. Mikrokristalline Cellulose (Micrel)	32,15 %	5,12 %	5 - 10 %
5. Cellulose-pulver (Eicema®, Degussa)	78,16 %	20,04 %	28 - 33 %

Die Tabelle zeigt, daß das Zahnpflegemittel 5 mit ELCEMA® (Cellulosepulver gemäß Erfindung) eine überraschend hohe plaqueentfernende Wirkung im Vergleich zu den Zahnpflegemitteln 1, 2, 3 und 4 hat. Deutlich übertrifft das Zahnpflegemittel 5 auch das Zahnpflegemittel 4, welches mikrokristalline Zellulose (Micrcel) gemäß dem Stand der Technik enthält.

5 Besonders überraschend sind die unerwartet hohen Werte für den plaqueverhindernden Effekt und den entzündungshemmenden Effekt. Zusätzlich tritt eine heilende Wirkung in der Mundhöhle ein.

Die in dem Zahnpflegemittel 4 eingesetzte mikrokristalline Zellulose Micrcel ist produktgleich zu AVICEL. AVICEL ist eine mikrokristalline Zellulose, die durch Säurebehandlung von Zellulose vor der 10 Sprührocknung teilweise gereinigt und depolymerisiert wurde (vgl. The National Formulary XIII Edition, Monograph 43).

Die Stabilitätsprüfung von Fluoridionen enthaltenden Zahnpflegemitteln, die Cellulosepulver als Abrasivkomponente enthalten, mit Hilfe von beschleunigten Alterungsmethoden und unter Anwendung der 15 Arrhenius-Gleichung ergibt, daß in Zahnpflegemitteln mit Natriumfluorid und mit Natriummonofluorophosphat die aktiven Fluor- und Monofluorophosphat-Ionen ihre Quantität für einen Zeitraum von mehr als 3 bis 4 Jahren unverändert beibehalten.

Patentansprüche

20 1. Zahnpflegemittel, bestehend aus den üblichen bekannten Bestandteilen eines Zahnpflegemittels,
dadurch gekennzeichnet,
daß es anstelle von bekannten Abrasivkomponenten als Putzkörper Cellulosepulver enthält.

25 2. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Cellulosepulver eine Teilchengröße von 1 bis 300 Mikrometer aufweist und in einer Menge von
1 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise von 10 bis 20 Gew.-%, enthalten ist.

30 3. Verfahren zur Entfernung beziehungsweise Verhinderung von Plaque auf den Zähnen
dadurch gekennzeichnet,
daß man ein Zahnpflegemittel gemäß Anspruch 1 verwendet.

35 4. Verfahren zur Hemmung von Entzündungen in der Mundhöhle,
dadurch gekennzeichnet,
daß man ein Zahnpflegemittel gemäß Anspruch 1 verwendet.

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 91114887.2
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 99, Nr. 26, 26. Dezember 1983, Columbus, Ohio, USA</p> <p>N. DIMITROVA et al. "Physicochemical characteristics of a nonabrasive tooth paste made from microcristalline cellulose with a hygienic and prophylactic effect"</p> <p>Seite 370, Zusammenfassung-Nr. 218 412b</p> <p>& Tr. Nauchnoizsled. Khim.-Farm. Inst. 1983, 13, 171-8</p> <p>--</p>	1-4	A 61 K 7/16
X	<p>MATERIALS CHEMISTRY AND PHYSICS, Band 13, Nr. 1, 1985, G. CHAUDET et al. "The use of contact reflectometry in the investigation of dental surfaces"</p> <p>Seiten 503-516</p> <p>* Zusammenfassung: Seite 513, Zeile 16 - Seite 516, Zeile 20 *</p> <p>--</p>	1-3	<p>RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.)</p> <p>A 61 K 7/00</p>
D, A	<p>FR - A1 - 2 625 676 (LABORATOIRES PHARMASCIENCE)</p> <p>* Ansprüche 1-3, 5, 13 *</p> <p>--</p>	1-3	
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 112, Nr. 26, 25. Juni 1990, Columbus, Ohio, USA</p> <p>H. STRUSZCZYK et al. "Abrasivecontaining cleaner for bathrooms, kitchen pans and hands"</p> <p>Seite 110, Zusammenfassung-Nr. 237 262f</p> <p>& PL-B2-136 091</p> <p>-----</p>	1	
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
WIEN	08-11-1991	PUSTERER	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p>		<p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	